

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eslibon, 200 mg, tabletki
Eslibon, 400 mg, tabletki
Eslibon, 600 mg, tabletki
Eslibon, 800 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eslibon, 200 mg: Każda tabletka zawiera 200 mg eslikarbazepiny octanu.
Eslibon, 400 mg: Każda tabletka zawiera 400 mg eslikarbazepiny octanu.
Eslibon, 600 mg: Każda tabletka zawiera 600 mg eslikarbazepiny octanu.
Eslibon, 800 mg: Każda tabletka zawiera 800 mg eslikarbazepiny octanu.

Eslibon, 200 mg: Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól 0,52 mg.
Eslibon, 400 mg: Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól 1,03 mg.
Eslibon, 600 mg: Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól 1,55 mg.
Eslibon, 800 mg: Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól 2,06 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Eslibon, 200 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, podługne i obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału po obu stronach o długości około 11,8 mm i grubości około 3,9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Eslibon, 400 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, podługne i obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału po obu stronach o długości około 15,0 mm i grubości około 4,9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Eslibon, 600 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, podługne i obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału po obu stronach o długości około 17,0 mm i grubości około 5,7 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Eslibon, 800 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, podługne i obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału po obu stronach o długości około 18,9 mm i grubości około 6,1 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Eslibon jest wskazany jako:

- monoterapia w leczeniu częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką;

- leczenie uzupełniające u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Eslibon można przyjmować w monoterapii lub jako uzupełnienie istniejącego leczenia przeciwdrgawkowego. Zalecaną dawkę początkową 400 mg raz na dobę należy zwiększyć do 800 mg raz na dobę po jednym lub dwóch tygodniach leczenia. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi na leczenie, dawkę można zwiększyć do 1200 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów, stosujących ten produkt leczniczy w monoterapii, korzystne może być przyjmowanie dawki 1600 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, jeśli nie występuje u nich zaburzenie czynności nerek. Ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania w monoterapii 1600 mg u osób w podeszłym wieku dawka ta nie jest zalecana dla tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę w zależności od klirensu kreatyniny (CL_{CR}) w następujący sposób:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nie jest konieczna modyfikacja dawki;
- CL_{CR} 30-60 ml/min: dawkę początkową 200 mg (lub 5 mg/kg mc. u dzieci w wieku powyżej 6 lat) raz na dobę lub 400 mg (lub 10 mg/kg mc. u dzieci w wieku powyżej 6 lat) co drugi dzień podaje się przez 2 tygodnie, a następnie dawkę 400 mg raz na dobę (lub 10 mg/kg mc. u dzieci w wieku powyżej 6 lat). Jednak na podstawie indywidualnej reakcji dawkę można zwiększyć;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: w związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2) i dlatego u tych pacjentów nie zaleca się stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/kg mc./dobę raz na dobę. Dawkę należy zwiększać co tydzień lub co dwa tygodnie o 10 mg/kg mc./dobę, do maksymalnie 30 mg/kg mc./dobę, na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci o masie ciała ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała co najmniej 60 kg powinny otrzymywać taką samą dawkę jak dorośli.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eslikarbazepiny u dzieci w wieku do 6 lat. Dostępne obecnie dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Eslibon można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Zmiana preparatów

Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących porównania biodostępności tabletki i zawiesiny doustnej, należy zachować ostrożność podczas zmiany z jednej postaci produktu leczniczego na drugą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina, okskarbazepina) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów, u których w kilku wskazaniach stosowano substancje czynne o działaniu przeciwpadaczkowym, zgłaszano myśli samobójcze lub zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych badań leków przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli lub zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka podczas stosowania octanu eslikarbazepiny. Dlatego należy obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się myśli i zachowania samobójcze i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby zgłosili się do lekarza w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas stosowania octanu eslikarbazepiny występują niektóre działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zawroty głowy i senność, mogące zwiększać częstość przypadkowych obrażeń.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli stosowanie produktu Eslibon ma zostać zakończone, zaleca się jego stopniowe odstawianie, by zminimalizować możliwość zwiększenia częstości napadów.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych wysypka wystąpiła jako działanie niepożądane u 1,2% całej populacji pacjentów z padaczką, otrzymujących lek Eslibon. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie octanu eslikarbazepiny.

Allel HLA-B* 1502 - w populacjach Chińczyków Han, Tajów i innych populacjach azjatyckich

Wykazano, że HLA-B*1502 u pacjentów należących do grup etnicznych Chińczyków Han i Tajów ściśle wiąże się z ryzykiem rozwoju ciężkich reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS), podczas leczenia karbamazepiną. Budowa chemiczna octanu eslikarbazepiny jest podobna do budowy karbamazepiny i możliwe jest, że pacjenci z wynikiem pozytywnym oznaczenia HLA-B*1502 mogą być również zagrożeni wystąpieniem SJS po leczeniu octanem eslikarbazepiny. Częstość nosicielstwa HLA-B*1502 wynosi około 10% w populacjach Chińczyków Han i Tajów. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub substancjami czynnymi o podobnej budowie chemicznej należy zbadać, czy u pacjentów tych nie występuje taki allel. Jeśli u pacjentów o takim pochodzeniu etnicznym wynik oznaczenia allelu HLA- B*1502 będzie dodatni, stosowanie octanu eslikarbazepiny można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Z powodu częstości występowania tego allelu w innych populacjach azjatyckich (np. powyżej 15% na Filipinach i w Malesji), można rozważyć wykonanie testów genetycznych na obecność HLA- B*1502 w populacjach ryzyka.

Allel HLA-A*3101 - w populacjach pochodzenia europejskiego i Japończyków

Niektóre dane wskazują na związek między obecnością allelu HLA-A*3101 ze zwiększonym ryzykiem skórnych działań niepożądanych wywołanych karbamazepiną, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), osutki polekowej z eozynofilią (DRESS) lub mniej ciężkiej ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) i wysypki plamisto-grudkowej u osób pochodzenia europejskiego i japońskiego.

Częstość występowania allelu HLA-A*3101 zmienia się znacznie między populacjami etnicznymi. Allel HLA-A*3101 w populacjach europejskich występuje z częstością 2-5% i około 10% w populacji japońskiej.

Obecność allelu HLA-A*3101 może zwiększać ryzyko reakcji skórnych wywołanych karbamazepiną (przeważnie mniej ciężkich) z 5,0% w populacji ogólnej do 26,0% u pacjentów pochodzenia europejskiego, zaś jego brak może zmniejszać ryzyko z 5,0% do 3,8%.

Brak wystarczających danych potwierdzających zalecenie badań przesiewowych w kierunku występowania HLA-A*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami o podobnej budowie chemicznej.

Jeśli u pacjentów pochodzenia europejskiego lub japońskiego wynik oznaczenia allelu HLA-A*3101 był dodatni, stosowanie karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Hiponatremia

Hiponatremię jako działanie niepożądane zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych eslikarbazepiną. Hiponatremia jest najczęściej bezobjawowa, jednak mogą występować równocześnie takie objawy, jak nasilenie napadów padaczkowych, stan splątania, ograniczenie świadomości. Częstość występowania hiponatremii wzrastała wraz ze zwiększaniem dawki octanu eslikarbazepiny. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą nerek prowadzącą do hiponatremii lub u pacjentów równocześnie leczonych lekami, które mogą powodować hiponatremię (np. leki moczopędne, desmopresyna, karbamazepina), należy badać stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem i podczas leczenia octanem eslikarbazepiny. Ponadto należy oznaczać stężenie sodu w surowicy, jeśli występują objawy kliniczne hiponatremii. Niezależnie od tego, należy oznaczać stężenie sodu podczas rutynowych badań laboratoryjnych. Jeśli wystąpi klinicznie istotna hiponatremia, octan eslikarbazepiny należy odstawić.

Odstęp PR

Podczas badań klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu PR u pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami, w przebiegu których może dojść do wydłużenia odstępu PR (np. małe stężenie tyroksyny, zaburzenia przewodnictwa serca) lub u pacjentów stosujących równocześnie leki, o których wiadomo, że ich stosowanie wiąże się z wydłużeniem odstępu PR.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę leku w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z $CL_{CR} < 30$ ml/min.

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ dane kliniczne dotyczące stosowania leku u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby są ograniczone i brak jest danych dotyczących farmakokinetyki i stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, octan eslikarbazepiny należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się stosowania go u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

Eslibon zawiera sól:

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Octan eslikarbazepiny jest w znacznym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę, która jest eliminowana głównie w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym. W badaniach *in vitro* eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i UDP-glukuronylo-transferazy. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina pobudza metabolizm leków, które są usuwane głównie w procesach metabolicznych zachodzących z udziałem CYP3A4 (np. symwastatyna). Dlatego podczas stosowania w połączeniu z octanem eslikarbazepiny może być konieczne zwiększenie dawki produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP3A4. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina może indukować metabolizm produktów leczniczych, które są usuwane głównie przez sprzęganie za pośrednictwem UDP-glukuronylo-transferaz. Podczas rozpoczynania lub przerywania stosowania produktu Eslibon lub zmiany jego dawki, może upłynąć 2 do 3 tygodni do osiągnięcia nowego poziomu aktywności enzymów. Taki okres opóźnienia należy brać pod uwagę, jeśli produkt leczniczy Eslibon stosuje się tuż przed lub równocześnie z innymi produktami leczniczymi, których dawki należy zmodyfikować podczas równoczesnego stosowania z produktem Eslibon. Eslikarbazepina działa hamująco na CYP2C19. W związku z tym mogą wystąpić interakcje podczas jednoczesnego podawania dużych dawek octanu eslikarbazepiny z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2C19 (np. fenytoina).

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Karbamazepina

W badaniach z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę oraz karbamazepiny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zmniejszenie średnio o 32% narażenia na czynny metabolit eslikarbazepiny, najprawdopodobniej wskutek indukcji glukuronidacji. Nie stwierdzono zmiany narażenia na karbamazepinę lub jej metabolit epoksyd karbamazepiny. Na podstawie odpowiedzi osobniczej może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny stosowanego jednocześnie z karbamazepiną. Wyniki badań z udziałem pacjentów wykazały, że leczenie skojarzone zwiększało ryzyko następujących działań niepożądanych: podwójnego widzenia, nieprawidłowej koordynacji i zawrotów głowy. Nie można wykluczyć ryzyka nasilenia innych swoistych działań niepożądanych powodowanych przez jednoczesne podawanie karbamazepiny i octanu eslikarbazepiny.

Fenytoina

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników równoczesne stosowanie 1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i fenytoiny powodowało średnie zmniejszenie o 31-33% narażenia na czynny metabolit, najprawdopodobniej spowodowane indukcją sprzęgania z kwasem glukuronowym, oraz średnie zwiększenie o 31-35% narażenia na fenytoinę, najprawdopodobniej spowodowane hamowaniem CYP2C19. Na podstawie indywidualnej reakcji, może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny i zmniejszenie dawki fenytoiny.

Lamotrygina

Sprzęganie z kwasem glukuronowym jest głównym szlakiem metabolicznym zarówno eslikarbazepiny, jak i lamotryginy, w związku z tym można spodziewać się interakcji. Badanie z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano 1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę, wykazało niewielkie średnie interakcje farmakokinetyczne (narażenie na lamotryginę zmniejszyło się o 15%) między octanem eslikarbazepiny i lamotryginą, w związku z tym nie jest konieczna zmiana dawki. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzyosobniczym, u niektórych pacjentów takie działanie może być klinicznie istotne.

Topiramata

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie 1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i topiramatu nie wykazało znaczących zmian narażenia na eslikarbazepinę, ale zmniejszenie o 18% narażenia na topiramat, najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem biodostępności topiramatu. Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Walproinian i lewetriacetam

Analiza farmakokinetyki w badaniach III fazy z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką wskazała, że jednoczesne podawanie walproinianu lub lewetiracetamu nie wpływało na ekspozycję na eslikarbazepinę, ale nie sprawdzano tego w konwencjonalnych badaniach interakcji.

Okskarbazepina

Nie zaleca się równoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny z okskarbazepiną, ponieważ może to powodować nadmierne narażenie na czynne metabolity.

Inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie 1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne powodowało średnie zmniejszenie odpowiednio o 37% i 42% ogólnego narażenia na lewonorgestrel i etynyloestradiol, najprawdopodobniej spowodowane indukcją CYP3A4. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne podczas leczenia produktem Eslibon i do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Symwastatyna

Badanie z udziałem zdrowych uczestników wykazało zmniejszenie średnio o 50% ogólnego narażenia na symwastatynę podczas jednoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę, najprawdopodobniej z powodu indukcji CYP3A4. W przypadku jednoczesnego podawania octanu eslikarbazepiny może być wymagane zwiększenie dawki symwastatyny.

Rozuwastatyna

U zdrowych osób występowało zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej średnio wynoszące 36 - 39% w przypadku jednoczesnego podawania z octanem eslikarbazepiny w dawce 1200 mg raz na dobę. Mechanizm takiego zmniejszenia jest nieznany, ale może wynikać z samego zakłócenia działania transportera rozuwastatyny lub w skojarzeniu z indukcją metabolizmu. Ponieważ związek między ekspozycją a aktywnością leku jest niejasny, zaleca się monitorowanie odpowiedzi na leczenie (np. stężenia cholesterolu).

Warfaryna

Jednoczesne podawanie 1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i warfaryny wykazało małe (23%), ale statystycznie istotne zmniejszenie narażenia na S-warfarynę. Nie ma to wpływu na farmakokinetykę R-warfaryny ani na krzepliwość. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzyosobniczym interakcji, podczas pierwszych tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia warfaryną i octanem eslikarbazepiny należy zwracać szczególną uwagę na monitorowanie INR.

Digoksyna

Badanie z udziałem zdrowych ochotników nie wykazało wpływu dawki 1200 mg octanu eslikarbazepiny podawanej raz na dobę na farmakokinetykę digoksyny, co świadczy o tym, że octan eslikarbazepiny nie wywiera wpływu na transport glikoproteiny P.

Inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)

Z podobieństwa budowy octanu eslikarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wynika teoretyczna możliwość interakcji pomiędzy octanem eslikarbazepiny i inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAOI).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi

Wykazano, że u potomstwa matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe częstość występowania wad rozwojowych jest dwa do trzech razy większa niż w ogólnej populacji, w której częstość wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszano rozszczep wargi, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego i wady cewy nerwowej.

Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym przyjmującym leczenie przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza kobietom planującym ciążę i kobietom w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady lekarskiej dotyczącej ryzyka dla płodu wynikającego zarówno z napadów drgawek, jak i leczenia przeciwpadaczkowego. Należy unikać nagłego przerywania stosowania leku przeciwpadaczkowego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia drgawek, co może mieć poważne konsekwencje zarówno dla kobiety, jak i dla nienarodzonego dziecka.

W leczeniu padaczki w okresie ciąży preferowana jest monoterapia, gdy to możliwe, ponieważ terapia wieloma lekami przeciwpadaczkowymi może wiązać się z większym niż monoterapia ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, w zależności od stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Obserwowano zaburzenia rozwoju neurologicznego u dzieci matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe. Brak dostępnych danych dotyczących tego ryzyka dla octanu eslikarbazepiny.

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia octanem eslikarbazepiny. Octan eslikarbazepiny niekorzystnie oddziałuje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Dlatego podczas stosowania leku i do końca bieżącego cyklu miesięczkowego po zakończeniu jego przyjmowania należy stosować alternatywną, skuteczną i bezpieczną metodę antykoncepcji. Kobietom w wieku rozrodczym należy udzielić porady dotyczącej innych skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową. Przy wyborze metody antykoncepcyjnej należy w każdym przypadku ocenić indywidualne okoliczności, włączając pacjentkę do dyskusji.

Ryzyko związane z octanem eslikarbazepiny

Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz Płodność punkt 5.3). Ryzyko u ludzi (w tym ryzyko poważnych wad wrodzonych, zaburzeń rozwoju neurologicznego i innego toksycznego wpływu na rozród) jest nieznane.

Nie należy stosować octanu eslikarbazepiny w okresie ciąży, chyba że po dokładnym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia uzna się, że korzyści przewyższają ryzyko.

Jeśli pacjentka leczona octanem eslikarbazepiny zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, należy starannie ponownie ocenić stosowanie produktu Eslibon. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę i monoterapię zawsze, jeśli jest to możliwe, przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży. Pacjentkę należy poinformować o możliwości zwiększonego ryzyka wad rozwojowych i możliwości przeprowadzenia prenatalnych badań przesiewowych.

Monitorowanie i zapobieganie

Leki przeciwpadaczkowe mogą przyczyniać się do niedoboru kwasu foliowego, co może sprzyjać nieprawidłowemu rozwojowi płodu. Przed zajściem w ciążę i podczas ciąży zaleca się podawanie kwasu foliowego. Ponieważ nie potwierdzono skuteczności takiego uzupełniania, można zaproponować specjalistyczną diagnostykę prenatalną również kobietom przyjmującym kwas foliowy.

Noworodki

U noworodków notowano zaburzenia krzepliwości spowodowane stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Jako środek ostrożności, należy profilaktycznie podawać witaminę K1 matce - podczas kilku ostatnich tygodni ciąży i noworodkowi - po urodzeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy octan eslikarbazepiny przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie eslikarbazepiny do mleka samic. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka zagrażającego dziecku karmionemu piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia octanem eslikarbazepiny.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu octanu eslikarbazepiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności po leczeniu octanem eslikarbazepiny (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Eslibon wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia, szczególnie na początku leczenia. W związku z tym należy ostrzec pacjentów, że lek może powodować upośledzenie ich fizycznych i (lub) psychicznych zdolności koniecznych do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów, oraz zalecić powstrzymanie się od wykonywania tych czynności dopóki nie zostanie ustalone, że lek nie wpływa na ich wykonywanie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (terapia wspomagająca i monoterapia) 2434 pacjentów z napadami częściowymi leczono octanem eslikarbazepiny (1983 dorosłych pacjentów i 451 dzieci i młodzieży) i u 51% tych pacjentów występowały działania niepożądane.

Działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane i występowały głównie w początkowych tygodniach leczenia octanem eslikarbazepiny.

Zagrożeniami zidentyfikowanymi dla octanu eslikarbazepiny są głównie działania niepożądane właściwe dla grupy leków, zależne od dawki. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach nad leczeniem uzupełniającym z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką, oraz w badaniu nad monoterapią z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek, porównującym octan eslikarbazepiny z karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu, były zawroty głowy, senność, ból głowy i nudności. Większość działań niepożądanych zgłaszano u <3% pacjentów w każdej z leczonych grup.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z octanem eslikarbazepiny, zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu po obrocie, są wymienione w tabeli poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Działania niepożądane ujawniające się podczas leczenia związane ze stosowaniem octanu eslikarbazepiny w badaniach klinicznych i programach nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
---------------------------------	---------------	--------	----------------	-------------------

Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia, zmniejszenie apetytu	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, hipochloremia	Zespół przypominający zespół nieadekwatnego wydzielania ADH, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy (krwi), wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne objawy neurologiczne.
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Zaburzenia psychiatryczne, apatia, depresja, nerwowość, pobudzenie, drażliwość, brak możliwości skupienia uwagi lub nadmierna aktywność, stan splątania, wahania nastroju, płacz, opóźnienie psychomotoryczne, lęk	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność	Ból głowy, zaburzenia uwagi, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi	Zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, zanik pamięci, nadmierna potrzeba snu, uspokojenie, afazja, nieprawidłowe odczucia, dystonia, letarg, omamy węchowe, zespół mózdkowy, napady padaczkowe, neuropatia obwodowa, oczopląs, zaburzenia mowy, upośledzenie wymowy, uczucie pieczenia, parestezje, migrena	
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia, oscylopsja, zaburzenia ruchów obu gałek ocznych, przekrwienie oczu	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia	Niedosłuch, szumy uszne	

		obwodowego		
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie (w tym przełom nadciśnieniowy), niedociśnienie, podciśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy, obwodowe uczucie zimna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa, ból w klatce piersiowej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, biegunka	Zaparcia, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w obrębie brzucha, wzdęcie brzucha, zapalenie dziąseł, smoliste stolce, ból zęba	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Łysienie, suchość skóry, nadmierne pocenie się, rumień, zaburzenia skóry, świąd, alergiczne zapalenie skóry	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, zaburzenia metabolizmu kostnego, osłabienie mięśni, bóle kończyn	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Zakażenie dróg moczowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, zaburzenia chodu, astenia	Złe samopoczucie, dreszcze, obrzęk obwodowy	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia osteokalcyny, zmniejszenie hematokrytu, obniżenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
Urazy, zatrucia i			Toksyczność leku,	

powikłania po zabiegach			upadki, oparzenie termiczne	
--------------------------------	--	--	-----------------------------	--

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia oka i układu nerwowego

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów równocześnie leczonych karbamazepiną i octanem eslikarbazepiny obserwowano następujące działania niepożądane: podwójne widzenie (11,4% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,4% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), nieprawidłową koordynację (6,7% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,7% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny) i zawroty głowy (30,0% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 11,5% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), patrz punkt 4.5.

Odstęp PR

Stosowanie octanu eslikarbazepiny wiąże się ze zwiększeniem odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z wydłużeniem odstępu PR (np. blok AV, omdlenia, bradykardia).

Działania niepożądane związane z grupą leków

Rzadko występujące działania niepożądane, takie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego, reakcje anafilaktyczne, ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona), toczeń rumieniowaty układowy lub poważne zaburzenia rytmu serca, nie wystąpiły podczas badań oceniających leczenie padaczki octanem eslikarbazepiny, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Niemniej jednak takie działania notowano podczas stosowania okskarbazepiny i dlatego nie można wykluczyć ich wystąpienia po leczeniu octanem eslikarbazepiny.

Odnotowano przypadki zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozy i złamań u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu strukturalnie podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi — karbamazepiną i okskarbazepiną. Nie zidentyfikowano mechanizmu wpływu tych leków na metabolizm tkanki kostnej.

Dzieci i młodzież

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z napadami częściowymi (238 pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 189 pacjentów otrzymujących placebo), u 35,7% pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 19% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (5,0%), senność (8,0%) i wymioty (4,6%). Profil zdarzeń niepożądanych octanu eslikarbazepiny jest na ogół podobny w różnych grupach wiekowych. W grupie wiekowej 6–11 lat najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u więcej niż dwóch pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (9,5%), senność (7,4%), zawroty głowy (6,3%), drgawki (6,3%) i nudności (3,2%); w grupie wiekowej 12–18 lat — senność (7,4%), wymioty (4,2%), podwójne widzenie (3,2%) i zmęczenie (3,2%). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Eslibon u dzieci w wieku do 6 lat.

Profil bezpieczeństwa octanu eslikarbazepiny był na ogół podobny u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem pobudzenia (często, 1,3%) i bólu brzucha (często, 2,1%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, astenia, zaburzenia chodu, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi, niewyraźne widzenie, biegunka, wysypka i hiponatremia występowały rzadziej u dzieci niż u dorosłych. Alergiczne zapalenie skóry (niezbyt często, 0,8%) zgłaszano tylko u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po przedawkowaniu octanu eslikarbazepiny głównie dotyczą ośrodkowego układu nerwowego (np. napady padaczkowe wszystkich rodzajów, stan padaczkowy) i zaburzeń serca (np. zaburzenia rytmu serca). Brak znanego swoistego antidotum. Należy stosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie konieczności metabolity octanu eslikarbazepiny można skutecznie usunąć za pomocą hemodializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu, kod ATC: N03AF04.

Mechanizm działania

Dokładne mechanizmy działania octanu eslikarbazepiny nie są znane. Niemniej jednak badania elektrofizjologiczne *in vitro* wskazują, że zarówno octan eslikarbazepiny, jak i jego metabolity stabilizują nieaktywny stan kanałów sodowych bramkowanych napięciem, uniemożliwiając ich powrót do stanu czynnego i tym samym zapobiegając powtarzającym się wyładowaniom neuronów.

Działanie farmakodynamiczne

Octan eslikarbazepiny i jego czynne metabolity zapobiegają występowaniu napadów padaczkowych w modelach nieklinicznych, co wskazuje na skuteczność działania przeciwdrgawkowego u ludzi. U ludzi działanie farmakologiczne octanu eslikarbazepiny wywierane jest głównie przez czynny metabolit - eslikarbazepinę.

Skuteczność kliniczna

Dorośli

Skuteczność octanu eslikarbazepiny jako leczenia wspomagającego wykazano w czterech badaniach III fazy z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, z udziałem 1703 randomizowanych dorosłych pacjentów z padaczką częściową oporną na leczenie jednym do trzech jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. W badaniach tych nie stosowano w skojarzeniu okskarbazepiny ani felbamatu. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 400 mg (tylko w badaniach -301 i -302), 800 mg i 1200 mg, raz na dobę. Dawki octanu eslikarbazepiny 800 mg raz na dobę i 1200 mg raz na dobę były istotnie bardziej skuteczne od placebo w zmniejszaniu częstości napadów w 12-tygodniowym okresie leczenia podtrzymującego. Odsetek osób, u których częstość napadów zmniejszyła się o $\geq 50\%$ (1581 analizowanych osób) w badaniach fazy III wynosił 19,3% dla placebo, 20,8% dla octanu eslikarbazepiny w dawce 400 mg, 30,5% dla octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg i 35,3% dla octanu eslikarbazepiny w dawce 1200 mg na dobę.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny w monoterapii wykazano w podwójnie ślepych, aktywnie kontrolowanym (kontrolowane uwalnianie karbamazepiny) badaniu z udziałem 815 randomizowanych dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi. Octan eslikarbazepiny badano w

dawkach 800 mg, 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Dawki porównawczej substancji czynnej, karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu, to 200 mg, 400 mg i 600 mg, podawane dwa razy na dobę. Wszystkich pacjentów przydzielono losowo do najniższego poziomu dawki i dopiero gdy u pacjenta wystąpiły drgawki, zwiększano dawkę do wartości z następnego poziomu. Spośród 815 pacjentów poddanych randomizacji 401 pacjentów było leczonych octanem eslikarbazepiny raz na dobę [271 pacjentów (67,6%) pozostało przy dawce 800 mg, 70 pacjentów (17,5%) pozostało przy dawce 1200 mg, a 60 pacjentów (15,0%) było leczonych dawką 1600 mg]. W pierwszorzędowej analizie skuteczności, w której osoby rezygnujące uznawano za osoby niereagujące, za osoby wolne od napadów padaczkowych uznano 71,1% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 75,6% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu podczas 26-tygodniowego okresu oceny (średnia różnica ryzyka -4,28%, 95% przedział ufności: [-10,30; 1,74]. Efekt leczenia, obserwowany podczas 26-tygodniowego okresu oceny, utrzymywał się przez 1 rok leczenia u 64,7% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 70,3% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu sklasyfikowanych jako wolni od napadów padaczkowych (średnia różnica ryzyka -5,46%, 95% przedział ufności: [-11,88; 0,97]. W analizie niepowodzenia leczenia (ryzyko wystąpienia napadów) w oparciu o analizę czasu do wystąpienia zdarzenia (analiza Kaplana-Meiera i regresja Coxa) estymator Kaplana-Meiera ryzyka wystąpienia napadów pod koniec okresu oceny wynosił 0,06 dla karbamazepiny i 0,12 dla octanu eslikarbazepiny, a pod koniec 1. roku z dodatkowym zwiększonym ryzykiem do 0,11 dla karbamazepiny i 0,19 dla octanu eslikarbazepiny ($p=0,0002$).

Po 1 roku prawdopodobieństwo wycofania się pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności wynosiło 0,26 dla octanu eslikarbazepiny i 0,21 dla karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny po zmianie na monoterapię oceniano w 2 prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach z randomizowaną grupą kontrolną, z udziałem 365 dorosłych pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Częstości występowania napadów padaczkowych podczas całego 10-tygodniowego okresu monoterapii wynosiły odpowiednio 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) w jednym badaniu i 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) w drugim badaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u pacjentów w podeszłym wieku, oceniano w jednym badaniu bez grupy kontrolnej, trwającym 26 tygodni, u 72 pacjentów (w wieku ≥ 65 lat). Dane wykazują, że częstość występowania działań niepożądanych u tych pacjentów (65,3%) jest podobna, jak w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badań padaczki prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (66,8%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (12,5% pacjentów), senność (9,7%), zmęczenie, drgawki i hiponatremia (po 8,3%), zapalenie nosogardzieli (6,9%) i infekcja górnego odcinka dróg oddechowych (5,6%). W sumie 50 z 72 pacjentów rozpoczynających badanie ukończyło 26-tygodniowy okres leczenia, co odpowiada wskaźnikowi retencji 69,4% (informacje dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, patrz punkt 4.2). Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące schematu monoterapii w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Tylko niewielu pacjentów ($N=27$) w wieku powyżej 65 lat leczono octanem eslikarbazepiny w badaniu monoterapii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u dzieci oceniano w jednym badaniu fazy II z udziałem dzieci w wieku od 6 do 16 lat ($N=123$) oraz jednym badaniu fazy III u dzieci w wieku od 2 do 18 lat ($N=304$). Oba badania były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane placebo, z czasem trwania podtrzymywania odpowiednio 8 tygodni (badanie 208) i 12 tygodni (badanie 305). Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 20 i 30 mg/kg/dobę, maksymalnie do 1200 mg/dobę. Dawka docelowa wynosiła 30 mg/kg/dobę w badaniu 208 i 20 mg/kg/dobę w badaniu 305. Dawki można było dostosować w zależności od tolerancji i odpowiedzi na leczenie.

W badaniu II fazy ocena skuteczności była celem drugorzędowym. Średnie najmniejsze kwadratowe zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów od wartości początkowej do okresu podtrzymywania było znacząco ($p < 0,001$) większe w przypadku octanu eslikarbazepiny (-34,8%) w porównaniu z placebo (-13,8%). Czterdziestu dwóch pacjentów (50,6%) w grupie octanu eslikarbazepiny w porównaniu z 10 pacjentami (25,0%) w grupie placebo uzyskało odpowiedź na leczenie (zmniejszenie o $\geq 50\%$ standaryzowanej częstości napadów), co stanowi istotną różnicę ($p = 0,009$).

W badaniu III fazy, średnie zmniejszenie znormalizowanej częstości napadów o najmniejszą wartość kwadratową w przypadku stosowania octanu eslikarbazepiny (-18,1% w porównaniu z wartością wyjściową) różniło się od placebo (-8,6% w porównaniu z wartością wyjściową), ale nie było istotne statystycznie ($p = 0,2490$). Czterdziestu jeden pacjentów (30,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny w porównaniu z 40 pacjentami (31,0%) w grupie otrzymującej placebo uzyskało odpowiedź na leczenie (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów o $\geq 50\%$), co daje różnicę nieistotną ($p = 0,9017$). Analizy post-hoc podgrup dla badania fazy III przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe i powyżej 6 lat oraz dawki. U dzieci w wieku powyżej 6 lat, 36 pacjentów (35,0%) w grupie octanu eslikarbazepiny w porównaniu z 29 pacjentami (30,2%) w grupie placebo uzyskało odpowiedź ($p = 0,4759$), a średnie najmniejsze kwadratowe zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów było większe w grupie octanu eslikarbazepiny w porównaniu z placebo (-24,4% w porównaniu z -10,5%); jednak różnica 13,9% nie była istotna statystycznie ($p = 0,1040$). Łącznie 39% pacjentów w badaniu 305 zostało miareczkowanych do maksymalnej możliwej dawki (30 mg/kg/dobę). Spośród nich, po wyłączeniu pacjentów w wieku 6 lat i młodszych, 14 (48,3%) i 11 (30,6%) pacjentów w grupie otrzymującej odpowiednio octan eslikarbazepiny i placebo uzyskało odpowiedź na leczenie ($p = 0,1514$). Chociaż moc tej analizy podgrup post-hoc jest ograniczona, dane sugerują zależne od wieku i dawki zwiększenie nasilenia działania.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktów leczniczych zawierających octan eslikarbazepiny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu padaczki z częściowymi napadami padaczkowymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę. Stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zwykle pozostają poniżej progu oznaczalności po podaniu doustnym. Wartość C_{max} eslikarbazepiny jest osiągana w 2 do 3 godzin po podaniu dawki (t_{max}). Można zakładać dużą biodostępność, ponieważ ilość metabolitów odzyskanych w moczu odpowiada ponad 90% dawki octanu eslikarbazepiny.

Dystrybucja

Wiązanie eslikarbazepiny z białkami osocza jest względnie małe ($< 40\%$) i nie zależy od stężenia leku. Badania *in vitro* wykazały, że warfaryna, diazepam, digoksyna, fenytoina ani tolbutamid nie wpływały istotnie na wiązanie z białkami osocza. Eslikarbazepina nie miała istotnego wpływu na wiązanie warfaryny, diazepamu, digoksyny, fenytoiny i tolbutamidu.

Metabolizm

Octan eslikarbazepiny jest szybko i w dużym stopniu metabolizowany do głównego czynnego metabolitu, eslikarbazepiny, w procesie hydrolizy podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Stężenie w stanie stacjonarnym w osoczu występuje po 4-5 dniach podawania raz na dobę, co odpowiada efektywnemu okresowi półtrwania, wynoszącemu 20-24 h. W badaniach z udziałem osób zdrowych i dorosłych pacjentów z padaczką, pozorny okres półtrwania eslikarbazepiny wynosił odpowiednio 10-20 h i 13-20 h. Mniej ważne występujące w osoczu metabolity o wykazanej aktywności to R-likarbazepina i okskarbazepina oraz sprzężone z kwasem glukuronowym: octan eslikarbazepiny, eslikarbazepina, R-likarbazepina i okskarbazepina.

Octan eslikarbazepiny nie wpływa na metabolizm ani klirens eslikarbazepiny.

Eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i wykazuje właściwości hamujące względem CYP2C19 (jak podano w punkcie 4.5).

Podczas badań eslikarbazepiny, przeprowadzonych na świeżych hepatocytach ludzkich, obserwowano umiarkowaną indukcję sprzęgania z kwasem glukuronowym, zachodzącą za pośrednictwem UGT1A1.

Eliminacja

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki w postaci niezmienionej i sprzężonej z kwasem glukuronowym. Łącznie eslikarbazepina i jej glukuronid stanowią ponad 90% wszystkich metabolitów wydalanych w moczu, około dwie trzecie w postaci niezmienionej i jedna trzecia w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny ma u zdrowych ochotników i u pacjentów przebieg liniowy i wprost proporcjonalny do dawki w zakresie 400-1200 mg.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Profil farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny jest niezmieniony u pacjentów w podeszłym wieku z klirensiem kreatyniny >60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki. Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z łagodnym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek wykazało, że klirens leku zależy od czynności nerek. Podczas leczenia produktem Eslibon zaleca się zmianę dawki u pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat z klirensiem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Nie zaleca się stosowania octanu eslikarbazepiny u dzieci w wieku 2–6 lat. W tym wieku swoista aktywność procesu eliminacji nie osiąga jeszcze dojrzałości.

Hemodializa usuwa z osocza metabolity octanu eslikarbazepiny.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę i metabolizm octanu eslikarbazepiny oceniano u zdrowych ochotników i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby po wielokrotnym podaniu dawki doustnej.

Umiarkowane zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na farmakokinetykę octanu eslikarbazepiny. Nie zaleca się zmiany dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Płeć

Badania na zdrowych ochotnikach wykazały, że farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny nie zależy od płci.

Dzieci i młodzież

Podobnie jak w przypadku dorosłych, octan eslikarbazepiny jest intensywnie przekształcany do eslikarbazepiny. Po podaniu doustnym stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zazwyczaj utrzymują się poniżej granicy oznaczania. C_{max} eslikarbazepiny jest osiągane w ciągu 2–3 godzin po podaniu dawki leku (t_{max}). Wykazano, że masa ciała wpływa na objętość dystrybucji i klirens. Oprócz tego nie można wykluczyć roli wieku, niezależnie od masy ciała, w odniesieniu do klirensu octanu eslikarbazepiny, zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych (2–6 lat).

Dzieci w wieku 6 lat i poniżej

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że w podgrupie dzieci w wieku 2–6 lat trzeba zastosować dawki wynoszące odpowiednio 27,5 mg/kg mc./dobę oraz 40 mg/kg/dobę, by uzyskać ekspozycję taką jak dla dawek leczniczych 20 i 30 mg/kg mc./dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że porównywalną ekspozycję na eslikarbazepinę uzyskuje się, odpowiednio, w zakresie dawek 20-30 mg/kg mc./dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat i dorosłych w zakresie dawek 800-1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach występowały po narażeniu na stężenia znacznie mniejsze niż występujące w warunkach klinicznych (główny i farmakologicznie czynny metabolit octanu eslikarbazepiny). W związku z tym nie ustalono marginesów bezpieczeństwa na podstawie porównania narażenia.

Potwierdzono nefrotoksyczność w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, ale nie obserwowano jej w badaniach na myszach lub psach i wyniki te są zgodne z zaostreniem samoistnej przewlekłej postępującej nefropatii u tego gatunku.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy i szczurów obserwowano przerost śródrzazikowy wątroby, a w badaniu rakotwórczości u myszy obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów wątroby; wyniki te są zgodne z indukcją wątrobowych enzymów mikrosomalnych, czego nie obserwowano u pacjentów otrzymujących octan eslikarbazepiny.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach obejmujących wielokrotne podawanie leku u młodych psów, profil toksyczności był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. W trwającym 10 miesięcy badaniu obejmującym podawanie wysokich dawek leku samicom przy poziomach ekspozycji niższych niż kliniczne poziomy ekspozycji na eslikarbazepiny u dzieci, obserwowano zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach i (lub) gęstości mineralnej kości kręgów lędźwiowych i (lub) kości udowej.

Badania genotoksyczności octanu eslikarbazepiny nie wykazują szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U samic szczurów obserwowano zmniejszenie płodności; zmniejszenie wskaźników implantacji i liczby żywych zarodków w badaniu płodności myszy może również wskazywać na możliwość wpływu na płodność kobiet, jednak nie oceniano liczby ciałek żółtych. Octan eslikarbazepiny nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani królików, ale powodował wady szkieletu u myszy. W badaniach obejmujących podawanie dawek toksycznych samicom myszy, szczurów i królików obserwowano opóźnienie kostnienia, zmniejszenie masy płodów oraz wzrost liczby drobnych wad szkieletu i trzewi. W badaniach około- i poporodowych u myszy i szczurów obserwowano opóźnienie rozwoju płciowego w pokoleniu F1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kroskarmeloza sodowa
Powidon K 30
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty lub nieprzezroczysty blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eslibon, 200 mg, tabletki: pozwolenie nr 26823
Eslibon, 400 mg, tabletki: pozwolenie nr 26824
Eslibon, 600 mg, tabletki: pozwolenie nr 26825
Eslibon, 800 mg, tabletki: pozwolenie nr 26826

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.12.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.07.2022